

Allergiás betegségek kezelésének új lehetőségei

Dr. Novák Zoltán

SZTE Gyermekgyógyászati Klinika
Svábhegyi Állami Gyermekgyógyintézet

Az allergiás megbetegedések száma világszerte növekszik, az allergia népbetegséggé vált. Az utóbbi években a növekvő gyakoriság mellett a tünetek súlyosbodásáról is egyre többet hallhatunk. Ez némileg meglepő, ha az allergiás betegségek kezelésében rendelkezésünkre álló és több támadásponton is ható igen jó terápiás lehetőségekre gondolunk. Ugyanakkor nagy nemzetközi vizsgálatok szerint (Asthma Insights and Reality in Europe - AIRE: 7 európai országban 2050 felnőtt, 753 gyermek; Asthma in America - AIA: Egyesült Államokban 1788 felnőtt és 721 gyermek) az allergiás betegségek kezelésében nem sikerült elérni azokat az optimális célokat, melyeket például asztmában a GINA (Global Initiative for Asthma) fogalmazott meg:

- Krónikus tünetek hiánya illetve minimális mértéke, beleértve az éjszakai tüneteket is
- Minimális gyakoriságú asztma epizódok
- Asztma miatti sürgősségi vizitek hiánya
- Minimális rohamoldó szer igény
- Fizikai aktivitásban korlátozás ne legyen
- Normális vagy közel normális tüdő funkció

A fentiekén kívül további okok is szerepet játszanak abban, hogy a gyógyszerkutatások újabb és újabb lehetőségeket keresnek a minél teljesebb kontrol elérésére az allergiás kórképekben.

Elterjedt kezelési eljárások mellékhatásai illetve azoktól való félelem:

Inhalációs szteroidok

- szteroid fóbia
- lokális mellékhatások

- magasabb dózis, több mellékhatás
- Inhalált béta₂-agonisták
- mellékhatások
 - esetleges tolerancia kialakulása

Theophyllinek – hörgtágító dózis mellett mellékhatások jelentkezése

Súlyos asztma

- betegek 5%-a szokványos kezelésre nem reagál - ez a kezelési költségek 50%-át emésztí fel

Gyógyszer beviteli módok, compliance

Inhalációs bevitel vagy tablettás forma

- betegek egy része az utóbbit jobban elfogadja
- szájon keresztül adott gyógyszer több allergiás tünetre is hat egyidejűleg

Betegség természetes lefolyásának befolyásolása

- jelenlegi kezelés mellett nem valósul meg, kezelés időtartama alatt a tünetek javulnak, gyógyszerek elhagyása után ismét rosszabbodhatnak

Allergiás betegségek végleges meggyógyítása

- mai kezelési eljárásokkal nem valósítható meg

A különböző szervekben változó erősséggel manifesztálódó allergiás tünetek közös alapja az, hogy az allergia krónikus szisztémás gyulladásos betegség. Ez a közös eredet indokolja az új kezelési lehetőségek közös tárgyalását. Mind a tüneti szerek, mind a betegség lefolyását módosító lehetőségek területén vannak biztató új eredmények. Ezek között vannak olyan új eljárások, melyek már elérhetők a klinikum számára, mások jelenleg klinikai kipróbálás alatt állnak, míg egyes eljárásokról még csak állatkísérletes vizsgálati adatokkal rendelkezünk. A következőkben – a teljesség igénye nélkül – röviden néhány új ígéretes eljárást említünk meg.

Döntően hörgtágító illetve kombináltan ható szerek:

- Nyújtott hatású béta-agonisták
- Egyszerű béta-agonista izomerek
- Nyújtott hatású anticholinergiek
- Urodilatin
- Endotelin antagonisták
- Foszfodiészteráz-4 gátlása

- Kálium csatorna nyitó vegyületek
- Proteáz gátlók
- Kinin receptor antagonisták

Gyulladáscsökkentő kezelés, allergiás mechanizmusban szerepet játszó molekulák gátlása:

- Új szteroidok (on-site, soft, disszociált)
- Leukotrien antagonisták
- Új antihisztaminok
- Antioxidánsok
- Szelektív iNOS gátlók
- Anti IgE kezelés
- Citokin ellenes kezelés
- TNF, GM-CSF antagonisták
- Interleukin – 4, 5, 13 gátlók
- Kemokinek és adhézis molekulák gátlása

Specifikus immunterápia hatékonyságának és ugyanakkor biztonságosságának javítása

- Adjuvánsok alkalmazása
- Allergoidok
- Peptid immunoterápia
- Rekombináns allergénekkal végzett immunkezelés
- Bakteriális DNS szakaszokkal történő immunizálás révén a TH2 sejttes immunválasz TH1 válasszá történő átkapcsolása (oligodinucleotid vakcináció)

Egyszerű béta-agonista izomerek

A béta adrenerg receptor izgató szerek igen hatékony hörgtágító hatással rendelkeznek, ezért az asztmás tünetek oldására elsőként választandó szerként szerepelnek. A szelektíven a béta2 receptorokra ható gyógyszerek már kevés kardiológiai mellékhatással is járnak. Azonban – szemben az egyszerű R izomér endogén adrenalinnal – a gyógyszerpiacon eddig kapható béta agonisták 50–50 százalékban R és S izomért tartalmazó, racem formának felelnek meg. A két különböző izomérnek ugyanakkor ellentétes hatásai vannak, melyeket az I. táblázatban foglaltunk össze. Ebből látható, hogy az R előnyös, míg az S előnytelen tulajdonságokkal rendelkezik az asztma kezelés szempontjából.

	R izomér	S izomér
Intracelluláris Ca⁺	csökken	emelkedik
Gyulladásellenes hatás	igen	proinflammatorikus
Citokinek, kemokinek, NO	csökken	fokozódik
Eosinophyl superoxid	csökken	fokozódik
Metabolizmusa	8-10x gyorsabb	lassú
Letális dózis	azonos	azonos

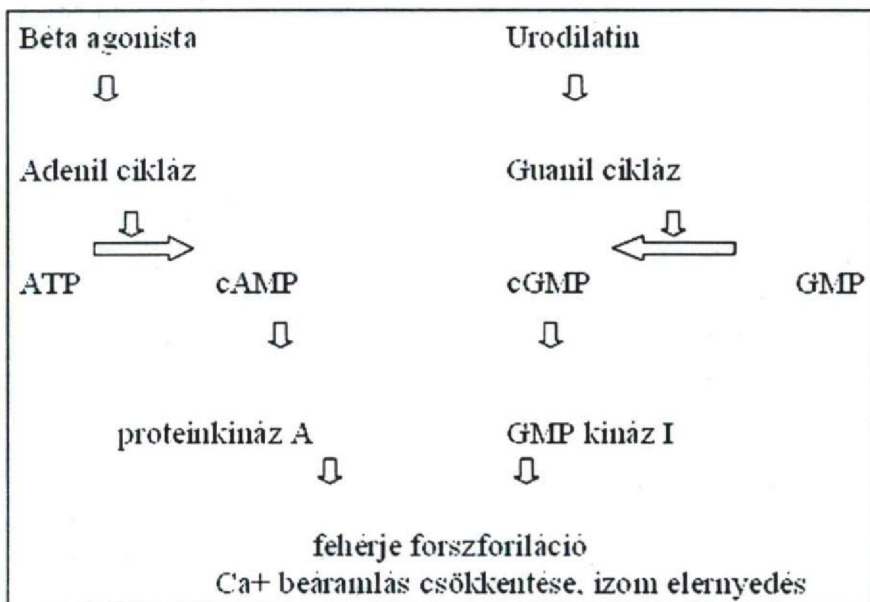
Kezdeti vizsgálatok igazolták, hogy az S izomér csökkentése a keverékből a hörgtágító hatás növekedésével járt. A már hozzáférhető R –albuterollal (levalbuterol, Xopenex) végzett vizsgálatok igen kedvező hatásokat igazoltak. Gyermekkori asztmában 0,63 mg levalbuterol olyan hörgtágító hatást eredményezett, amit közel négyszeres adag, 2,5 mg racem albuterollal lehetett csak elérni. Hasonló eredményt adtak azok a vizsgálatok, melyek a szer fizikai terheléssel, hideg levegővel történő terheléssel szembeni védő hatására és általában a klinikai tünetek alakulására irányultak.

Nyújtott hatású anticholinerg szerek

A légutak símaizomzatában valamint a nyákmirigyekben lévő különböző alosztályba tartozó muscarin receptorokon ható acetilcholin kompetitív gátlása símaizom elernyedést és nyáktermelés csökkenést okoz. Ezért a cholinerg gátlást már régen felhasználták az asztma kezelésében, hisz az ókorban atropin tartalmú növények füstjének beszívása ilyen módon fejtette ki a hatását. Jelenleg az ipratropiumot használják mind az asztma, mind a COPD kezelésében, mely a muscarin receptorok szelektív antagonistája, azonban a disszociációs felezési ideje rövid, 15 perc körüli. Az új anticholinerg tiotropium (Spiriva) disszociációja igen lassú, így 24 órás gátlást eredményez, ezért elhúzódó hörgtágító hatással rendelkezik. Elsősorban COPD-ben történtek igen ígéretes klinikai vizsgálatok, melyek a szer hatékonyságát, ugyanakkor biztonságos alkalmazhatóságát igazolta.

Urodilatin

Az urodilatin egy „A” típusú natriuretikus peptid, amelyet a vese tubulusok termelnek és 1988-ban mutatták ki először emberi vizeletből. A béta-agonisták alternatív útja lehet, melyet az 1. ábrán szemléltetünk



Egyéb hatásai:

- kardiovaszkuláris – értágulat
- renális – diurézis, Na-urézis
- endokrin - renin, angiotenzin, endotelin, aldoszteron
- légúti – hörgtágító, gyulladáscsökkentő ?
-

Új típusú szteroidok

A szteroidok a leghatékonyabb gyulladáscsökkentő gyógyszerek az asztma kezelésében. Kedvező hatásai a következőkben foglalható össze:

- eosinophyl sejtek számát és szekrécióját csökkenti
- T-lymphocyták cytokin termelését csökkenti
- hízósejtek számát és degranulációját mérsékli
- macrophagok cytokin produkcióját csökkenti
- endothel és légúti epithel sejt károsodást mérsékli
- símaizmok béta adrenerg receptorainak érzékenységet fokozza
- nyákmirigyekben a nyáktermelést csökkenti

A minden eddigi kezelést felülmúló hatékonysága, a számtalan kedvező eredményről beszámoló multicentrikus vizsgálat eredménye és a hosszú távú kezelés biztonságosságát is igazoló tanulmányok ellenére a mellékhatásoktól való félelem korlátozza, főleg egyes országokban az alkalmazását. Ezért a kutatók olyan hatékony, még magasabb lokális potenciával, de még kevesebb szisztémás hatással járó szteroidok kifejlesztésén munkálkodnak, melyek még tovább csökkentik a nemkívánatos hatások veszélyét.

Hatás helyén aktiválódó (on-site-activated) szteroidok

A ciclesonide egy új, nem halogénezett glukokortikoid, melynek igen magas a helyi gyulladáscsökkentő tulajdonsága, de nincs szisztémás hatása. Maga a ciclesonide egy eszterifikált termék, önmagában nem aktív, alig kötődik a glukokortikoid receptorokhoz. A hatás helyén, a tüdőben aktiválódik, majd igen gyorsan inaktív termékekké bomlik le. Ezzel minimalizálni lehet a szisztémás és a lokális, száj-garatban jelentkező mellékhatások veszélyét.

Klinikai vizsgálatok során először egészségesekben igazolták az úgynevezett on-site teória helyességét., Hatékonysági vizsgálatok eredménye szerint a ciclesonide a hagyományos szteroidokhoz hasonló volt minden vizsgálat paraméter tekintetében, 3200 µg ciclesonide a placebóhoz hasonló volt a biztonságosság szempontjából. Jelenleg is folynak multicentrikus, kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatok a gyógyszer alkalmazásával.

Lágy (soft) szteroidok

A jelenleg használt hagyományos szteroidok elsődleges metabolizmusa a májban történik egy oxidatív biotranszformáció segítségével. A lenyelt permet egésze a gyomor-bél rendszeren keresztül azonnal a lebontás helyére jut, míg a tüdőben deponálódott gyógyszer jelentős része felszívódik a keringésbe és eljut különböző szervekbe a májban történő lebomlás előtt. Ennek a gyógyszer hányadnak már nincs hasznos légúti hatása, azonban nemkívánatos szisztémás hatásokat okozhat. A soft szteroid koncepció lényege az, hogy a légúti hatás kifejtése után a szteroid gyorsan metabolizálódjon, inaktív terméké váljon, így kevésbé hatékony szteroid jusson a különböző szervekbe, csökkentve a mellékhatások veszélyét. Különböző inaktivitást okozó eljárások kipróbálása kezdeti, I-II fázisú gyógyszerkutatások stádiumában van.

Leukotrién receptor antagonisták

A különböző okokból bekövetkező allergiás gyulladás során a valamennyi sejtben megtalálható arachidonsav lebomlásakor leukotriének képződnek. Hatásaik a következők:

- a kislégúti gyulladás legaktívabb mediátorai
- eozinofil sejtek számát és szöveti perzisztálását növelik
- ér permeabilitást, nyálkahártya duzzanatot fokozzák
- légutak túlérzékenységet okoznak

A ciszteinil leukotriének képződését illetve receptorokhoz történő kötődését meg lehet akadályozni. Elsősorban a receptor blokkolókkal, a zafirlukasztal és a montelukasztal történt klinikai vizsgálatok igazolták kedvező hatását a légúti allergiás megbetegedésekben, így világszerte széles körben használják az asztma és allergiás szénanátha kezelésében.

Kinin receptor antagonisták

Kininek olyan peptidek, melyek gyulladásos folyamatokban inaktív prekursorokból, kininogénekből képződnek a vérben és egyéb szövetekben. A következő légúti hatásukat B1 és B2 receptorokon fejtik ki:

- hörgőszűkület
- plazma fehérje kiáramlás
- nyákszekréció
- gyulladásos sejtek stimulációja

Fentiekből következik, hogy a receptorok gátlása egy új támadáspontú kezelés lehet az asztmában. Állatkísérletben a kinin receptor antagonisták csökkentették a légúti gyulladást. Az első ilyen szer, az Icatibant, előkészítő klinikai vizsgálatok szerint is kedvezően tűnik, de további multicentrikus vizsgálatok szükségesek a hatékonyság és a biztonságosság igazolására.

Endotelin antagonisták

1988-ban fedeztek fel egy új, 21 aminosavból álló fehérjét, melynek igen erős érszűkítő hatása van, és hatását ET_A és ET_B receptorokon fejt ki. Az endotelinek lehetséges szerepe asztmában a következő:

- fokozza a hörgők tónusát
- légúti simaizmok hiperplaziája
- fokozott nyákszekréció
- légúti túlérzékenység
- gyulladásos sejtek aktivációja

Légúti betegségekben lehetséges szerepét az is igazolja, hogy asztmában, COPD-ben magasabb endotelin-1 szinteket találtak.

Állatkísérletben számos potenciális endotelin antagonistát tesztelnek.

Anti IgE kezelés

Prausnitz és Küstner 1921-es felfedezte, hogy egy keringő és reaginnak nevezett anyaggal az azonnali allergiás reakció passzívan egyik egyedről a másikra átvihető. Később, a 60-as évek végén a reagint immunglobulin E-ként azonosították és kimutatták jelentőségét az allergiás reakciókban. A hízósejtek és bazofil sejtek felszíni IgE receptoraihoz kötődött IgE molekulák specifikus antigénekhez kapcsolódnak. Ezt követően a sejtek degranulálódnak, számos kémiai aktív metabolit szabadul ki belőlük és okozzák a jól ismert allergiás tüneteket. Így logikus volt annak a feltételezése, hogy az IgE molekulákhoz mesterségesen kapcsolt anti IgE ellenanyagokkal megakadályozható annak a receptorokhoz való kötődése. A humanizált monoklonális anti-IgE-ről a következő tulajdonságok derültek ki:

- Immunglobulinok közül csak a szabad IgE-hez kötődik, IgG hez és IgA-hoz nem.
- Megakadályozza az IgE-nek a hízósejteken, antigén prezentáló sejteken és bazofil sejteken található magas affinitású receptorokhoz történő kötődését.
- Nem kötődik a hízósejtekhez vagy bazofil sejtekhez már kapcsolódott IgE-hez
- Csökkenti a bazofil sejteken a magas affinitású receptorok számát is – ezt vitatják

Az omalizumab kezeléssel igen biztató kísérletek kezdődtek. Adásával az allergiás légúti tünetek jelentősen csökkentek, az allergén hatásra kialakuló légúti túlérzékenység megakadályozható volt. Klinikai elterjedéséhez további vizsgálatok szükségesek.

Az anti IgE kezelést kombinálták specifikus immunterápiával is, ami az immunkezelés hatékonyságát fokozta ugyan, de a mellékhatások arányát nem tudta kedvezően befolyásolni.

Antihisztaminok

A tüneti szerek közül az antihisztaminok a leggyakrabban adott gyógyszer az allergia kezelésében.

A hisztamin az egyik legáltalánosabb szerepű mediátor, mely számos élettani és patológiás hatásért felelős a különböző sejtekben és szövetekben. 1910-ben Dale és Laidlaw identifikálta és már 1920 óta ismert, hogy az allergiás betegségek legfőbb közvetítője. A hisztamin receptor antagonisták vizsgálata és fejlesztése több mint hat évtizede, az első H1 receptor antagonisták felfedezése óta zajlik.

Az újabb, úgynevezett *második generációs antihisztaminoknak*, mint az acrivastine, astemizole, cetirizine, ebastine, fexofenadine, levocabastine, loratadine, mizolastine, terfenadine, nincs szedatív és anticholinerg hatása, ugyanakkor antiallergiás hatásuk nem marad el a korábbi antihisztaminokétól, és ezért az utóbbi években ezek terjedtek el inkább a klinikai gyakorlatban. Számos kettős vak placebo kontrollált vizsgálat igazolta, hogy ezek nagy többsége igen jó eredménnyel és biztonsággal adható különböző allergiás betegségekben. Az aztemizolenak kardiotoxikus hatását tudták kimutatni, ezért a legtöbb országban használati engedélyét visszavonták. Az ebbe a csoportba tartozó antihisztaminok jelentős gyulladáscsökkentő hatásairól is beszámoltak.

Vannak szerzők, akik a második generációs csoportba csak a nem szedatív, de kardiotoxikus hatással rendelkező antihisztaminokat, míg a többit, a *harmadik generációs* csoportba sorolják. Ez indokolatlan, mivel maradéktalanul még nem felelnek meg azoknak a kritériumoknak, amelyeket az Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Akadémia 2001 májusában a harmadik generációba sorolás feltételeként megfogalmazott. Erre a címre azok az antihisztaminok pályázhatnak, melyek teljesen mentesek a szedatív és kardiotoxikus mellékhatásoktól, rendkívül magas és szelektív H1 receptor affinitással rendelkeznek, igen potens antiallergiás és gyulladáscsökkentő hatásuk van. Klinikai vizsgálatok alapján a desloratadine és levocetirizine lehetnek az első szerek ebben a csoportban.

Immunterápia

A hagyományos, teljes fehérjemolekulával végzett SIT alkalmazását leginkább a mellékhatások, elsősorban az anafilaxiás reakció veszélye korlátozza. Ennek a kockázatnak a csökkentésére illetve a kezelés hatékonyságának a fokozására különböző lehetőségekkel próbálkoznak. Ezek nagyrészt állatkísérletes, részben humán vizsgálatok alatt állnak, de van már a klinikumban használatos eljárás is. Ezek hatékonyságának és biztonságosságának evidenciákon alapuló bizonyítását követően nagy valószínűséggel új korszak kezdődik az allergiás megbetegedések oki kezelé-

sét jelentő immunterápiában. Jelenlegi munkánk terjedelme részletes elemzésükre nem ad módot, csak rövid megemlítésükre szorítkozhatunk.

Adjuvánsok alkalmazása

Az allergén vakcinákhoz adott különböző adjuvánsok alkalmazásával a cél a felszívódás késleltetése és a hatás fokozása lehet. A több mint 60 éve ismert Freund adjuváns például állatkísérletben fokozza a makrofágok IL-12 termelését és az immunológiai válasz TH1 irányba történő eltolódását eredményezi. Klinikai kísérletekben fűpollen allergiában a vakcina lipidmonofoszfáttal történő adjuválása jelentősen javította a vakcina hatékonyságát.

Allergoidok

Az allergéneknek különböző kémiai módszerekkel, elsősorban formaldehiddel és glutaraldehiddel történő megváltoztatásával úgynevezett allergoidok nyerhetők. Ennek kapcsán a fehérje molekulán belül illetve azok között olyan keresztkötések alakulnak ki, melyek csökkentik az allergén IgE kötő tulajdonságát ezzel csökkentve az anafilaxia veszélyét. Számos vizsgálat igazolta az allergoidok hatékonyságát, azonban sok szerző megkérdőjelezi a kémiailag átalakított vakcinák stabilitását és standardizációját. A natív allergének molekula méretét megőrző monoid allergoidok tűnnek igen stabilnak, ellenállnak a különböző enzimeknek is, így szublingvális formában is jól alkalmazhatók.

Peptid immunterápia

A kezelés olyan, allergénekből származó, kis, lineáris fehérje fragmensekkel történik, melyek képesek T sejt választ indukálni anélkül, hogy keresztkötések alakulnának ki a sejtek felszínéhez kötődő IgE molekulák között. Így a hízósejtek nem degranulálódnak, nem alakul ki korai allergiás reakció. Hatásuk több okkal magyarázható. Anergizáció képesek okozni a T sejtek kostimulációjának elmaradása miatt, stimulálni képesek a TH2-TH1 váltást, regulátoros T sejteket indukálhatnak, befolyásolhatják a gyulladásos sejtek apoptózisát, de valamennyi hatás együttes előfordulása is elképzelhető. Állatkísérletben igazolták, hogy a fő macska allergénből (Fel d 1) származó peptidek szubkután alkalmazásával csökkent a T sejtek aktivációja és csökkent az IL-2 termelés. Jelenleg klinikai vizsgálatok történnek macska, méh, fűpollen allergiások körében. Klinikai eredményességében különbség lehet a különböző HLA haplotípushoz tartozó populációk között.

Rekombináns allergének

Rekombináns DNS metodikával és szintetikus peptidkémiai módszerekkel egyre több allergén derivátumot állítanak elő, melyek használata szintén ígéretes módszernek tűnik az immunterápiában. Széleskörű klinikai elterjedése előtt azonban még sok állatkísérletes vizsgálatnak kell megtörténnie elsősorban a biztonságosság tisztázására. Mogyoró túlérzékenység az egyik leggyakoribb oka az ételallergének által okozott súlyos, sokszor halálos kimenetelű anafilaxiás reakcióknak. Hagyományos SIT a mellékhatások kifejezett veszélye miatt nem alkalmazható. Egy rekombináns mogyoró allergén alkalmazásával, melyhez adjuvánsként hővel előlt *Listeria Monocytogenes*t használtak, állatkísérletben hatékonyan kezelték a mogyoró túlérzékenységet.

DNS immunterápia

A gerincesek immunrendszere bizonyos DNS szekvenciákra, melyek a gerincesekben ritkán, inkább az alacsonyabbrendű és gyakran patogén organizmusokban van jelen, igen érzékenyen Th1 túlsúlyú immunválasszal reagál. Ezeket a rövid, hatékony DNS szekvenciákat, melyek nem metilált CpG dinukleotidokat tartalmaznak, immunstimuláns oligodinukleotidoknak (ISS-ODN) nevezik. Sejt aktivitásukat nem a sejtfelszíni receptorokon keresztül, hanem a sejtbe endocitózis révén bejutva fejtik ki. Több Kutatócsoportban végeznek állatkísérletes vizsgálatokat ISS-ODN alkalmazásával. Rendkívül ígéretes, hogy asztmás állat modellben a már kialakult TH2 túlsúlyú immunválaszt képes TH1 irányba visszafordítani. Az ISS-ODN szekvenciát képesek különböző allergén fehérjékkel konjugálni és ezzel a hatást erősíteni. Vizsgálatok történtek asztmás állat modellben az ISS-ODN vakcina és szisztémás szteroid hatékonyságának összehasonlítására is.

Az allergiás betegségek kezelésében alkalmazható újabb lehetőségek teljességre törekvő ismertetésére nem, inkább csak néhány eljárás iránti figyelem felkeltésére vállalkozhattam.

Irodalom

1. Alexander C., Kay AB., Larche M. : Peptide-based vaccines in the treatment of specific allergy. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2002 Dec;1(4):353-61.

2. Ikeda RK., Nayar J., Cho JY., Miller M., Rodriguez M., Raz E., Broide HJ.: Resolution of Airway Inflammation following Ovalbumin Inhalation Comparison of ISS DNA and Corticosteroids. *Am. J. Cell Mol. Biol.* 2003. 28: 655-663
3. Hansel T, Barnes P.: *New Drugs for Asthma, Allergy and COPD.* Karger, 2001
4. Horner AA., Van Uden JH., Zubeldia JM., Broide D., Raz E.: DNA-based immunotherapy for the treatment of allergic disease. *Immunological Reviews* 2001, 179:102-118
5. Spiegelberg HL., Orozco E., Roman M., Raz E.: DNA immunization: a novel approach to allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 1997; 52: 964-970
6. Westritschnig K., Valenta R.: Can we genetically engineer safer and more effective immunotherapy reagents? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003 Dec;3(6):495-500